

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1935

8°

THÈSE

POUR LE

893

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Jean LESAUVAGE

Né le 20 Février 1910, à Saint-Georges-d'Aunay (Calvados)

MENINGITES ET OTITES
à pneumococcus mucosus

Président : M. L. TANON, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE MÉDICALE MARCEL VIGNÉ

13, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE

1935

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1935

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Jean LESAUVAGE

Né le 20 Février 1910, à Saint-Georges-d'Aunay (Calvados)

MENINGITES ET OTITES

à pneumococcus mucosus

Président : M. L. TANON, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE MÉDICALE MARCEL VIGNÉ

13, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE

1935

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIA.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	LOEPER.
»	CARNOT.
»	CLERC.
»	Marcel LABBE.
Hygiène et clinique de la première enfance.....	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale...	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux.....	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale	CUNEO.
»	GOSSET.
»	GRÉGOIRE.
»	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
»	COUVELAIRE.
»	JEANNIN.
Clinique gynécologique	N.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la Tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Professeurs sans chaire	HOVELACQUE.
»	MULON.
»	OLIVIER.
»	VERNE.
»	MOCQUOT.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

BÉNARD (Henri)	Pathologie médicale.
BERNARD (Etienne) .	Pathologie médicale.
BOULIN	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.
CATHALA	Pathologie médicale.
CHEVALLIER	Pathologie médicale.
DOGNON	Physique.
FEY	Urologie.
GALLIARD	Parasitologie.
GASTINEL	Bactériologie.
DE GAUDART D'ALLAINES	Pathologie chirurgic.
GAYET	Physiologie.
GIROUD	Histologie.
HAGUENAU	Pathologie médicale.
HALPHEN	Oto-Rhino-Laryngologie
HAZARD	Pharmacologie.
HUGUENIN	Anat. pathologique.
JOANNON	Hygiène.
LABBÉ (Henri)	Chimie biologique.
LACOMME	Obstétrique.
LANTUEJOL	Obstétrique.

MM.

LAROCHE (Guy)	Pathologie médicale.
LEMAIRE	Pathol. expérimentale
LEVEUF	Pathologie chirurgic.
Mlle J. LEVY	Pharmacologie.
LEVY-VALENSI	Neurol. et Psychiatrie.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET	Pathologie chirurgic.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
OBERLING	Anatomie pathologiq.
PETIT-DUTAILLIS	Pathologie chirurgic.
PIEDELIEVRE	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
RICHEL	Physiologie.
SANNIE	Chimie biologique.
SENEQUE	Pathologie chirurgic.
TROISIER	Pathol. expérimentale
TURPIN	Pathologie médicale.
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH	Pathologie chirurgic.
Justin BESANÇON	Hydrologie.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

ALGLAVE	Pathologie chirurgic.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY-BERT	Physiologie.

MM.

LEROUX	Anatomie pathologiq.
NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.

ABRAMI	} Clinique médicale.
ALAJOUANINE	
AUBERTIN	
BRULÉ	
CHABROL	
CHIRAY	
DONZELOT	
DUVOIR	
LIAN	
PASTEUR-VALLERY-RADOT	
SÉZARY	

MM.

BASSET	} Clinique Chirurgicale.
BROCC	
CADENAT	
GATELLIER	
HEITZ-BOYER	
MOURE	
QUENU	
SCHWARTZ	} Clinique obstétricale.
VELTER	
ECALLE	
GUENIOT	
LE LORIER	
LEVY-SOLAL	
METZGER	

V^e — CHARGÉS DE COURS

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLE	Puériculture.
FREY	Stomatologie.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MES PARENTS

A MON ONCLE

LE DOCTEUR ALPHONSE LESAUVAGE

A MA FAMILLE

A MES AMIS

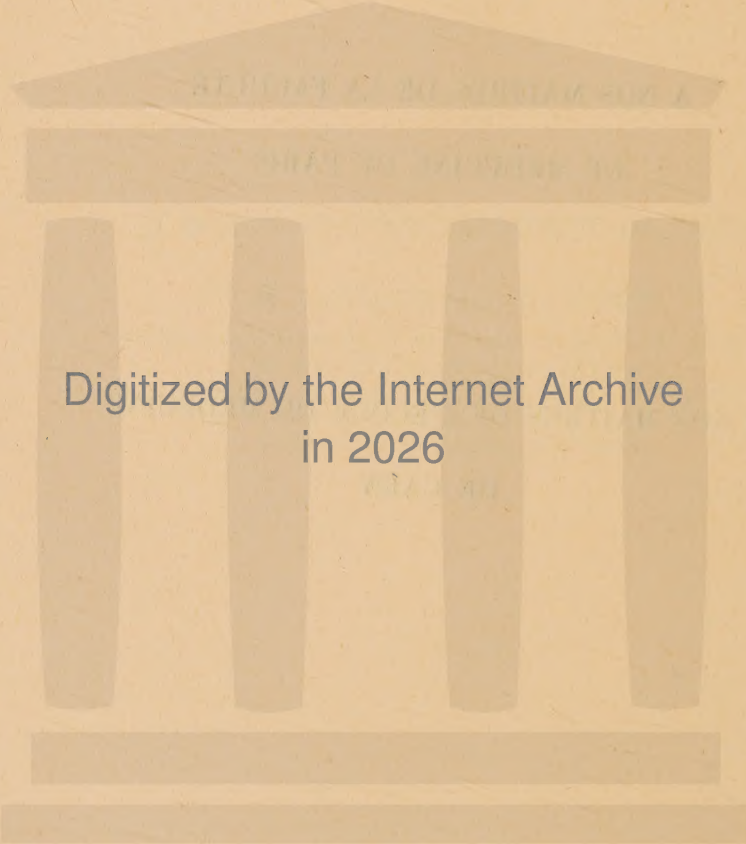
A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR L. TANON

Professeur d'Hygiène à la Faculté de Médecine de Paris
Membre de l'Académie de Médecine
Directeur du Laboratoire Municipal d'Hygiène
de la Ville de Paris
Officier de la Légion d'Honneur

A NOS MAITRES DE LA FACULTÉ
DE MÉDECINE DE PARIS

A NOS MAITRES DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE
DE CAEN



Digitized by the Internet Archive
in 2026

INTRODUCTION

Les otites et les méningites à pneumococcus mucosus sont d'un intérêt considérable — non seulement pour le spécialiste — du fait de l'allure bien particulière de cette affection — mais également pour le médecin omnipraticien du fait de son extrême latence.

Il s'agit là d'une affection sournoise — qui demande plus que toute autre otite un diagnostic précoce, car elle comporte des indications opératoires particulièrement larges, c'est-à-dire que lorsqu'on suspecte une otite pouvant relever de ce germe — il est important de confier d'urgence ce malade à un spécialiste averti.

MÉNINGITES ET OTITES

A PNEUMOCOCCUS MUCOSUS

Nous avons été amenés à préciser les caractères bactériologiques, anatomo-pathologiques et cliniques de cette affection à la suite d'une observation de méningite à mucosus, que nous avons eu l'occasion d'observer. Cette méningite nous avait semblé au début, être primitive. Par la suite, nous nous aperçûmes de son origine auriculaire. Il s'agissait d'une otite avec mastoïdite à mucosus.

En effet, nous avons observé, il y a environ un an et demi de cela, un malade qui présentait une méningite aiguë d'apparence banale. Rien ne faisait prévoir la possibilité d'une atteinte auriculaire. Ce n'est que vers la fin de l'évolution qu'un léger écoulement auriculaire attira notre attention. Par l'interrogatoire, nous apprîmes alors que le malade avait présenté un mois auparavant, une otite qui avait été paracentésée deux fois. A la suite de la deuxième paracentèse, tout était rentré dans l'ordre jusqu'au moment où apparurent les signes méningés.

L'examen bactériologique du liquide céphalo-rachidien avait montré l'existence du pneumocoque III. Il s'agissait, en effet, d'un germe gram positif, dont les cultures sur milieu au sang avaient un aspect muqueux. Le germe était soluble dans la bile et agglutiné avec le sérum anti III. Il s'agissait donc bien d'un pneumocoque à mucosus.

D'ailleurs l'examen clinique, comme nous le verrons, était bien celui d'une otite à mucosus. En effet il s'agissait d'une personne âgée, qui avait présenté une otite, qui avait régressé sous l'influence de deux paracentèses. Quant à la mastoïdite, elle s'était installée d'une manière latente, le malade en effet n'avait pas présenté de douleurs vives, tout au plus une sensation de lourdeur, un certain degré d'insomnie qui avaient peu préoccupé le malade. La température n'a jamais été élevée, 38, 38,5, du moins pendant la période de mastoïdite seule. Les signes physiques eux-mêmes ont été extrêmement discrets. L'écoulement auriculaire n'est apparu que bien tardivement et cela sans doute à cause d'une rétention qui était passée inaperçue. La douleur locale au niveau de la mastoïde a toujours été peu marquée. Par contre, s'opposant à des signes fonctionnels, à des signes physiques très discrets, l'atteinte de la mastoïde s'est traduite précocement dès le 2^e et 3^e jour par une grave atteinte de l'état gén-

ral. Les signes méningés ont apparu précocement, trois jours après le début de la mastoïdite, étape que nous avons pu retrouver par l'interrogatoire mais qui n'avait pas été assez manifeste pour que le malade nous appelle auprès de lui. Il faut souligner d'autre part, la longue période de latence de un mois, entre l'otite et la période de mastoïdite et de méningite.

Nous allons tout d'abord relater l'observation que nous avons eu l'occasion de rencontrer. Nous étudierons ensuite, les caractères bactériologiques de ce microbe, nous préciserons également les caractères cliniques de cette affection avec ses indications thérapeutiques.

OBSERVATION

Il s'agit d'un malade âgé de 60 ans, auprès duquel nous sommes amenés le 12 mars 1933. Depuis 3 jours ce malade présentait de l'anorexie, une altération de l'état général, un facies terreux, sa température était à 38, 38,5. Durant ces trois jours, le malade ne présentait aucun symptôme douloureux, en dehors d'une gêne, d'une sensation de pesanteur au niveau de la région rétro-auriculaire gauche — notion que nous apprîmes par la suite seulement.

C'est au troisième jour que nous sommes amenés à le voir. Le malade présente alors le tableau tout à fait caractéristique d'une méningite aiguë. Rigidité prolongée de la nuque, signe de Kernig, réflexes tendineux exagérés (achilléen et patellaire) réflexes abdominaux également exagérés, pupilles moyennement dilatées.

Le malade présente en outre une céphalée assez vive. Pas de vomissements, quelques nausées par contre. La température est à 39°8. Devant ce tableau de méningite aiguë on pratique une ponc-

tion lombaire. On retire 15 cc3 d'un liquide purulent, hypertendu, qui est aussitôt envoyé au laboratoire.

Et dans l'ignorance de l'étiologie de cette affection, on prescrit : glace sur la tête, urotropine intra veineuse.

Le lendemain 13 mars, l'état général reste stationnaire.

Le 14, on note une aggravation des signes généraux, la température est à 40,1, la céphalée est particulièrement violente la contracture est intense. On pratique une nouvelle ponction lombaire.

Le 15 mars, en revoyant le malade, on constate une gouttelette de pus ayant sali l'oreiller. C'est alors qu'en interrogeant l'entourage on apprend qu'un mois auparavant le malade avait présenté une otite, qui avait été paracentésée deux fois. Au bout de quatre ou cinq jours tout était rentré dans l'ordre. Ce n'est qu'au bout d'un mois que de nouveaux symptômes réapparurent, et encore rien n'attirait spécialement l'attention du côté de l'oreille.

Cependant, en faisant préciser les événements, on apprend que durant la première journée, le malade s'était plaint d'une manière passagère d'une certaine gêne, d'une certaine lourdeur au niveau de la mastoïde gauche, côté où le malade avait présenté son otite.

Nous avons tout de suite pensé alors à la possibilité d'une méningite otitique.

A cette étiologique nous n'avons pas pu opposer une thérapeutique active, étant donné que le malade est mort le lendemain, le 17 mars, dans un état demi comateux.

Les examens de laboratoire sont venus apporter les éléments du diagnostic. Le premier résultat du laboratoire ne fut pas concluant. En effet, il conclut à l'existence du cocci en chaînette, formée de 7 à 8 éléments, à gram positif, faisant penser à un streptocoque.

Ce n'est qu'au second examen, que le laboratoire nous donna un résultat probant, et affirma l'existence d'un pneumocoque III.

Germe à gram positif donnant sur les milieux
au sang des cultures d'aspect muqueux.

Germe soluble dans la bile.

Germe agglutinant avec le sérum anti III présentant une capsule tout à fait caractéristique.

Ainsi, nous avons été en présence d'une méningite, qui nous semblait être primitive, mais qui en réalité était secondaire à une mastoïdite, à pneumocoque III, qui était passée inaperçue et qui s'était rapidement compliquée (au bout de 3 jours).

Cette mastoïdite s'était développée sournoisement, un mois après une otite qui semblait guérie.

Nous voyons avec quelle insidiosité, avec quelle latence, se développent ces mastoïdites à mucosus, dont la gravité est extrême, surtout à cause d'une complication majeure ; la méningite. Cette méningite peut même, comme dans notre observation, être le premier symptôme de cette affection.

HISTORIQUE

C'est Schottmüller le premier, qui publia en 1896, les 3 premiers cas de méningite d'origine otitique dus au mucosus. Ces 3 observations, montrent bien la virulence du germe et la fréquence des complications.

Quelques années plus tard, en 1903, ce même auteur donnait une description soigneuse de ce microbe et le rôle de ce germe dans les otites et les mastoïdites. Nous signalerons les travaux de Winklers et de Artz, qui ont insisté sur le rôle de ce microbe dans l'étiologie des otites.

Plusieurs auteurs américains se sont intéressés à cette question. Dochez et Gillepsie, (dans le *Journal of the Medical Association* (1913) p. 727), étudient ce microbe, mais contrairement à Schottmüller le rangent parmi les pneumocoques et le dénomment pneumocoque III.

En Allemagne, Morgenroth le considère comme un germe intermédiaire entre le streptocoque et le pneumocoque.

Certains auteurs l'ont même considéré comme un entérocoque.

Nous ne ferons que signaler les travaux d'Amzel en Pologne, de Christensen, de Williams, de Weber, de Hoffmann, de Forini.

Nous signalerons tout spécialement, les travaux de William S. Tillet, (*Journal Experimental Med.* Avril 1927, P. 713-726). Cet auteur a montré que les pneumocoques du type III ne produisent pas, la plupart du temps, d'anti-corps spécifiques, à l'inverse des types I et II, mais il produit des anti-corps anti-P. Ces anti-corps ne possèdent aucune action protectrice passive pour la souris soumise à l'inoculation du pneumocoque.

Stull (*Journal Biol. et Chim.* 1929, P. 641-650), a fait une étude chimique du pneumocoque III. Cet auteur a pu, par fractionnement des bacilles isolés, obtenir un hydrate de carbone spécifique.

Un autre américain, Schiemam, a publié dans les *Bulletins de l'Institut Pasteur* (1926 p. 62), une étude des plus intéressantes sur le rapport entre la spécificité de types, la virulence et le pouvoir pathogène du pneumocoque. Un pneumocoque capable d'engendrer des agglutinines et des anti-corps protecteurs possède nécessairement une substance hydrocarbonée particulière à cette race. La présence de cette substance est la condition du pouvoir pathogène.

Cottoni et Mlle Chambrun ont étudié l'immu-

nité passive, obtenue à l'aide du pneumocoque III. (Annales de l'Institut Pasteur, Déc. 1930, p. 706). Il en résulte que l'obtention des sérums actifs contre le pneumocoque III a rencontré des difficultés souvent insurmontables.

Smeall, a étudié dans le *British Medical Journal* 1931, P. 661), les différents types de pneumocoques rencontrés au cours des affections. Il a isolé des différentes lésions de l'organisme, 150 souches de pneumocoques. La répartition de ces germes par maladies est la suivante :

Dans les affections des yeux, du nez et des sinus, le pneumocoque le plus fréquemment rencontré appartient au groupe IV.

Dans l'otite moyenne aiguë, la mastoïdite, les pneumocoques du type III et IV, sont trouvés avec la même fréquence.

Dans la pneumonie lobaire, il s'agit le plus souvent du type II.

Parmi les travaux français, il faut citer l'étude d'ensemble de Truche, Cottoni et Mlle Raphaël, parue en 1922.

Plus récemment, en 1928, Lemaître Lévy-Bruhl ont mis en évidence dans un remarquable travail, l'importance du mucosus dans l'étiologie des otites et des mastoïdites. Ils en ont souligné la

gravité toute particulière (Arch. Intern. de Laryngologie, 1925-1927, Rev. de Laryngologie 1927 p. 330), Lévy-Bruhl avec Borin a fait une étude d'ensemble du microbe, dans les Annales de l'Institut Pasteur et a bien mis en évidence l'importance de la capsule.

Il a montré la fréquence de ce microbe dans les suppurations mastoïdiennes, sur 20 germes isolés, 14 provenaient de suppurations oto-mastoïdiennes.

- 1 d'angine grave,
- 1 de rhinite avec destruction osseuse étendue,
- 1 d'une otite bénigne,
- 2 de crachats pneumoniques, et ces pneumonies étaient particulièrement graves,
- 1 d'une panophtalmie, grave également.

On connaît l'action ostéo nécrosante de ce microbe. Chez le streptocoque cette action nécrosante est due à un ferment soluble gélatinolytique. Comme le fait remarquer Lévy-Bruhl, le pneumocoque, ainsi que tous les autres pneumocoques, ne liquéfie pas la gélatine. Son action ostéitique semble due à une substance protéolytique, capable de détruire les albumines, la fibrine, ainsi que l'a démontré Avery, Glenn, Cullen (Journ. of Exp. Med. 1920, p. 547).

Lévy-Bruhl montre que ce pneumocoque a une constitution chimique différente du pneumocoque I et du pneumocoque II. En effet, tandis que ces derniers sont constitués par des polysacchides, dextrogyres, le pneumocoque lui, est constitué par des polysacchides fortement lévogyres.

ÉTUDE BACTÉRIOLOGIQUE DU PNEUMOCOQUE III

Ce germe mérite en effet d'être appelé pneumocoque III. Sans doute il a été découvert la première fois par Schottmüller qui l'avait classé parmi les streptocoques, « *streptococcus mucosus* », mais l'auteur se trompa dans la classification. Il s'agit bien comme nous l'avons vu et comme nous le reverrons d'un pneumocoque.

Avant d'étudier le caractère bactériologique de ce germe, nous rappellerons que certains auteurs allemands avaient soutenu la transformation possible du streptocoque en pneumocoque. C'est ainsi que Morgenroth, aurait constaté la transformation d'un pneumocoque en streptocoque après passage en divers milieux. Ils auraient même produit le phénomène inverse.

Dans ce même ordre d'idées, rappelons les expériences de Fugelmann, qui avait isolé des streptocoques hémolytiques du pus d'une ostéite du maxillaire inférieur. Il inocula ce pus à des souris blanches. Il ensemença le sang retiré du cœur ; il

obtint deux sortes de colonies ; certaines rappelaient le microbe injecté, les autres étaient de coloration verdâtre et l'auteur considéra qu'il s'agissait du pneumocoque. Mais on sait en réalité qu'il s'agit là du microbe de sortie.

Avant d'étudier en détail les caractères du mucosus, nous voulons mettre en évidence les caractères généraux de ce microbe.

Tout d'abord il s'agit d'un microbe qui est nettement distinct du streptocoque, à cause :

— De l'aspect des cultures,

Les cultures prennent en effet un aspect muqueux.

— A cause de la présence d'une capsule.

— A cause de la solubilité dans la bile, il s'agit là du phénomène de Neufeld.

— A cause de son agglutination.

Il s'agit donc bien d'un pneumocoque, mais différent des autres pneumocoques I, II, et IV, à cause de :

— son agglutination propre,

— à cause de l'absence d'anti-corps spécifique, d'où impossibilité de sérum contre ce germe.

— A cause de sa constitution chimique, polysaccharide lévogyre et non dextrogyre.

— A cause de son action pathogène, particulièrement pour le cobaye.

— A cause de sa gravité avec tendance *ostéonécrosante*, relevant d'un ferment protéolytique s'opposant donc nettement à l'action nécrosante du streptocoque, qui est due à l'existence d'un ferment gélatino-lytique.

Ainsi défini, le pneumocoque III se rencontre comme saprophyte de la bouche des sujets sains. Aussi comprend-on qu'on puisse rencontrer fréquemment ce microbe au cours de toutes les affections des voies respiratoires. C'est ainsi que dans les pneumonies post grippales, d'après Christie, on rencontre :

Pneumocoque	I, 23,3
»	II, 53,2
»	III, 11,7
»	III, 11,7

D'après Sacquépée, le pneumocoque se rencontrerait dans 36 % des cas de pneumonie post-grippale. On l'aurait rencontré également dans un abcès du paramètre. Certains auteurs ont signalé ce germe dans la flore vaginale.

On a signalé un cas d'endocardite maligne du au pneumocoque. (Pichon et Pham-Huu-Chi).

MORPHOLOGIE

Le pneumocoque, dans un frottis de pus se présente sous l'aspect d'un coccus ayant 1 1/2 millièrne de millimètres environ. Parfois il se présente sous l'aspect d'un diplocoque lancéolé entouré d'une capsule.

Il est un point sur lequel il convient tout particulièrement d'insister quant à la morphologie de ce microbe, c'est sur *son extrême variabilité*.

Cette variété de morphologie est telle, qu'à un examen il se présente sous l'aspect d'un streptocoque. Parfois au contraire, c'est tout à fait l'aspect d'un pneumocoque.

Généralement, on constate l'existence de chaînes droites ou incurvées, formées de 6 à 7 éléments, parfois plus, vingt éléments (Lévy-Bruhl).

A l'examen direct, il présente mais non toujours, une capsule.

Il importe d'insister sur l'importance de la capsule, elle constitue en effet un des caractères distinctifs de ce microbe. Nous avons vu qu'on la mettait généralement assez facilement en évidence par l'examen direct, après coloration au gram, elle est plus nette dans l'examen des cultures.

Si la constatation de la capsule est un des éléments importants pour le diagnostic bactériologique de ce germe, il faut savoir cependant qu'elle peut manquer. A quoi peut être vue cette absence de capsule ? Cette capsule manque parfois, lorsque le microbe se trouve dans un milieu de culture qui lui est défavorable. Il semble ainsi que l'absence de capsule viendrait témoigner d'une perte de vitalité de ce germe.

Parfois, l'examen direct ne permet pas de mettre en évidence cette capsule. On ne peut nier qu'elle existe ; il faut savoir recourir à d'autres méthodes pour essayer de la mettre en évidence.

Bien que ce point de technique bactériologique sorte du cadre de cette étude, il nous semble tout de même intéressant de préciser quelles sont ces méthodes qui permettent de mettre en évidence la capsule.

Trois méthodes sont surtout employées :

Technique de Jener-May. — On étale et on laisse sécher lentement, ne pas passer à la flamme. Pendant deux minutes, mettre une solution à 0,25 % méthylalcoolique, de bleu de Méthylène et éosine acide. On passe la préparation pendant 1 minute, dans de l'eau distillée strictement neutre. On dessèche par papier filtre.

Par ce procédé, les germes se colorent fortement en bleu et la capsule apparaît nettement. Entre le germe et la capsule, on constate une zone claire très peu colorée, translucide.

Technique de Buerger. — Dans cette méthode, on dépose sur une lame, une parcelle de culture avec une goutte de sérum bovin ou humain, étendue d'eau physiologique à partie égale. Avant de faire sécher, on ajoute le fixateur (bichromate de potasse 2 grs 5, sulfate de soude 1 gr, eau 100 grs, solution saturée avec du sublimé). On chauffe le tout pendant 3 secondes, on lave à l'eau courante et à l'alcool à 80°. On fait ensuite agir la teinture d'iode à 7 %, on nettoie par plusieurs lavages à l'alcool. On sèche à l'air, on colore à nouveau 3 secondes au violet fraîchement préparé (10 cc. d'huile d'aniline, 100 cc. d'eau) après avoir agité et filtré on ajoute 5 cc. de solution alcoolique saturée de violet de gentiane. On lave à nouveau, on dépose quelques gouttes d'une solution aqueuse de chlorure de sodium à 2 %.

Les résultats de cette méthode sont excellents, mais il s'agit là d'une technique trop longue et trop compliquée.

Aussi est-il préférable de recourir à une troisième technique, *technique de Hardouin*, dont l'ap-

plication est plus facile, méthode qui a été reprise par Lévy-Bruhl et Borain.

Dans ce procédé, on dépose une goutte de culture à une des extrémités d'une lame de verre. Avec unepipette on dépose une goutte d'encre de Chine, au contact même de cette goutte de culture. On mélange les deux liquides, on pratique un étalement, comme s'il s'agissait d'une goutte de sang, on sèche, on colore, soit au Ziehl, soit au bleu de toluidine et cela pendant 2 à 3 minutes, lavage à l'alcool, zylol.

Par cette méthode, les capsules apparaissent très nettement en blanc, contrastant avec le fond noir de la préparation. Il est nécessaire de se servir d'un éclairage oblique intense.

Nous nous contenterons de rappeler les différentes hypothèses qui ont été émises à propos de cette capsule. Certains auteurs (Legroux) pensent que cette capsule est formée aux dépens de l'ectoplasme et aurait un rôle de défense vis-à-vis de certaines influences extérieures.

D'autres auteurs (Avery et Heidelberg) pensent qu'il existe une relation entre le volume des capsules et la virulence du germe. Le mucosus le plus virulent de tous les pneumocoques, est celui qui possède la capsule de beaucoup la plus volumineuse.

Quelle que soit la valeur de ces hypothèses, il n'en reste pas moins que la capsule est un des éléments caractéristiques du pneumocoque III, celui qu'il faut rechercher avec soin, qui permet de poser un diagnostic bactériologique avec certitude.

COLORATION

Comme les autres pneumocoques, le mucosus est *gram positif*, mais tous les auteurs insistent sur ce fait qu'il est des cultures où le mucosus se colore parfois mal et qu'il peut se présenter comme un gram négatif. Ce défaut ou cette absence de coloration, semble relever d'une diminution de vitalité.

CULTURE

Sur les milieux de culture les colonies de pneumocoques III présentant un aspect assez caractéristique, elles ont un aspect trouble, transparent, visqueux, *muqueux*, qui lui ont valu le nom de mucosus. Ces cultures sont légèrement surélevées, pouvant parfois atteindre 2 mm de diamètre. La

comparaison de ces colonies avec du mucus filant, est d'autant plus juste que quand on fait un prélèvement avec une anse de platine, il ne se détache pas une parcelle nette, comme avec les autres microbes, mais il se produit au contraire, une sorte de filament visqueux.

Quelle est l'évolution de ces colonies ?

Les colonies, petites au début, tendent à s'agrandir, à devenir confluentes et à constituer ainsi un enduit muqueux.

Il convient de mettre en évidence le peu de résistance de ces germes. Au bout de 48 h. les colonies sont mortes, il est absolument impossible de les réensemencer, c'est dire que la conservation de ces germes est particulièrement délicate.

Quels sont les milieux particulièrement favorables au développement du pneumocoque III ?

Un excellent milieu est constitué par la gélose au sang, qui avait déjà été préconisée par Schottmüller. Ce milieu, on le sait est constitué par deux parties de sang humain, pour six parties de gélose. Sur ce milieu, le mucosus se développe très rapidement, donnant des colonies rapidement confluentes. Les capsules y sont toujours nettes, mais par suite d'un processus d'hémolyse, la coloration de ces colonies change bientôt, à la couleur muqueuse du début, gris sale, succède une coloration verdâtre.

En dehors de ce milieu, on cultive spécialement le pneumocoque III sur la gélose ascite, qui donne des colonies abondantes visqueuses, d'aspect muqueux, sur la gélose T qui donne également des colonies abondantes et visqueuses, mais qui dessèche au bout de 48 h.

Nous ne ferons que signaler les cultures sur :
gélose, où les colonies sont pauvres et petites,
Bouillon T avec colonies abondantes, avec trouble rapide et dépôt sablonneux sur les parois.

Bouillon sucré, trouble diffus en 48 heures.

» glycériné » »

» ascite » »

Lait, coagule entre 45 et 72 heures.

La fragilité de ce microbe rend sa conservation particulièrement difficile. Le repiquage quotidien, le passage sur les animaux est un procédé absorbant, coûteux, et pas toujours efficace— certains auteurs préfèrent utiliser le milieu de Truche pour conserver ce microbe.

FERMENTATIONS

Parmi les fermentations, nous retiendrons essentiellement la fermentation de l'Inuline, qui per-

mettrait de faire une différenciation entre le pneumocoque et le streptocoque. Le mucosus, de même d'ailleurs que tous les pneumocoques, coagule et fait rougir ce milieu. Il faut remarquer d'ailleurs, que cet élément de diagnostic est bien peu probant, il n'est nullement constant et il peut d'autre part disparaître après passages successifs sur les animaux.

ACTION PATHOGENE

Beaucoup plus intéressante est l'étude de l'action pathogène de ce microbe. Nous aurons tout d'abord en vue l'action pathogène de ce microbe sur l'homme. Nous avons déjà vu qu'il vivait en saprophyte dans la cavité buccale et dans le rhinopharynx de l'homme. Mais sous l'influence de certaines conditions, il est capable de devenir pathogène, il est alors d'une virulence extrême. Nous n'avons pas besoin d'insister sur la gravité toute particulière des otites à mucosus. Nous avons déjà dit qu'on pouvait le rencontrer au cours de toutes les affections pulmonaires. Pour Sacquepée, on rencontrerait le pneumocoque III dans 36 % des broncho-pneumonies post grippales, Cecil et Larsen,

l'auraient rencontré dans 15 % des pneumonies. A titre exceptionnel, on peut rencontrer le pneumocoque III dans les abcès du paramètre, on l'a trouvé également dans un abcès de l'hypocondre gauche, on l'a mis en évidence au cours d'une endocardite maligne.

Fréquemment, on l'a trouvé au cours de méningites, des sinusites, des thrombo-phlébites, des abcès du cerveau. D'autres auteurs l'ont mis en évidence, dans des cas de pleurésie et de péricardite, d'angines. On l'a signalé également dans des supurations craniennes post-traumatiques.

Mais, quelle que soit sa localisation, le pneumocoque III est d'une virulence toute particulière.

Vis-à-vis de la souris, le pneumocoque III présente une action pathogène des plus marquées. Une injection intra péritonéale de ce germe tue la souris en deux jours.

Vis-à-vis du cobaye, qui est en général résistant au pneumocoque, le pneumocoque III présente une virulence toute particulière. C'est ainsi que Lévy-Bruhl, en injectant 1/10 de cc. a entraîné à plusieurs reprises, très rapidement la mort.

Vis-à-vis du lapin, l'action du mucosus semble plus faible. D'après Lévy-Bruhl, la virulence du mucosis serait nulle vis-à-vis du lapin.

CARACTÈRES BIOCHIMIQUES

Le pneumocoque III, présente des caractères biochimiques assez spéciaux.

Le premier phénomène que nous allons étudier est le *phénomène de Neufeld*, qui consiste dans la lyse des corps microbiens sous l'influence de la bile.

Ce phénomène a été découvert en 1900 par Neufeld qui constata qu'une culture de pneumocoque, en présence de bile disparaissait rapidement.

Ce phénomène a été de nouveau étudié par Nicolle, qui d'une part précisa les substances qui provoquaient cette lyse microbienne.

D'après cet auteur, il faut tenir compte du choléate de soude, le chénocholate de soude, le taurocholate et le glycolate.

Au lieu d'employer la bile, certains auteurs Falk et Young, emploient l'oléate de soude, qui a une action spécifique sur le pneumocoque. On peut dire en effet que cette action est spécifique ou quasi spécifique, puisque seul le bactérium des poules, le bacille de la morve et le bacille pesteux présentent également le phénomène de lyse.

Si ce phénomène de lyse microbienne est cons-

tant pour le pneumocoque, il ne se rencontre par contre jamais pour le streptocoque. Il s'agit par conséquent là d'une méthode aisée pour l'identification du pneumocoque et du streptocoque.

L'optochin, présente également une action bien spéciale sur le pneumocoque III. Cette action a été mise en évidence par Moore. Il montra que ce corps arrêtait le développement du pneumocoque et le tuait en 18 heures.

Gertrud Nachmann, étudia quelles étaient les doses qui étaient nécessaires pour empêcher le développement de divers microbes. Il suffit d'une dose d'optochin de $1/100.000$ ou $1/200.000$ pour arrêter le développement du pneumocoque. Il faut au contraire, une dose beaucoup plus considérable 1 dix millième, 1 cinq millième même parfois pour arrêter le développement du streptocoque.

Avant de quitter ces phénomènes chimiques nous voulons signaler l'action de l'adrénaline, qui présente une action désinfectante vis-à-vis de ce germe. Mais de toutes ces réactions, c'est l'action de la bile, c'est le phénomène de Neufeld qui est de beaucoup le plus caractéristique.

AGGLUTINATION

Grâce au phénomène d'agglutination, on a pu distinguer 4 sortes de pneumocoques. C'est ainsi que Dochez et Gillepsie, en étudiant les pneumocoques des pneumonies lombaires, ont décrit les 4 variétés.

Le Type 1 se rencontrerait dans 45 % des cas.

Le Type 2 dans 20 % des cas.

Pour ces deux types, il convient de remarquer que le sérum a une action nettement protectrice.

Le type 3, n'est autre que le mucosus.

Le type 4, constitue un groupe complexe, sans caractères morphologiques ou cultural bien défini.

Les travaux modernes ont montré que le pneumocoque du type III ne produit la plupart du temps pas d'anti-corps spécifiques à l'inverse des types I et II, mais il produit des anti-corps anti P. Ces anti-corps ne possèdent aucune action protectrice passive pour la souris soumise à l'innoculation du pneumocoque. On insiste également sur le fait que l'obtention des sérums actifs contre le pneumocoque III rencontre des difficultés insurmontables.

Au point de vue biochimique, le pneumocoque III est constitué par des poly saccharides fortement lévogyres contrairement aux pneumocoques I et II, qui présentent des poly saccharides dextrogyres.

La présence de cette substance hydrocarbonée est la condition du pouvoir pathogène. Un pneumocoque qui est capable d'engendrer des agglutinines et des anti-corps protecteurs, possède nécessairement une substance hydrocarbonée particulière à cette race.

On a mis en évidence une substance protéolytique qui expliquerait le pouvoir ostéonécrosant de ce germe.

ÉTUDE CLINIQUE

ÉTIOLOGIE ET PATHOGÉNIE

La pathogénie de ces otites et de ces mastoïdites est la même pour tous les microbes. Nous avons vu en effet, que le pneumocoque III est l'hôte normal de la bouche. L'infection de la caisse se produit par des microbes venant du pharynx par la trompe. Mais comment se produit cette infection ?

Comme pour tout microbe, il faut admettre 2 éléments, un milieu favorable, une virulence particulière du microbe.

En effet, tout microbe peu pathogène, et lorsque le sujet est dans un état normal, est immédiatement phagocyté du moment où il pénètre dans la trompe.

Dans certains cas, le microbe présente une virulence particulière. De plus, le milieu favorable apparaît à la suite de l'inflammation de la cavité bucco-pharyngienne. Cette inflammation, d'une part exacerbe la virulence des microbes et d'autre part s'étend jusqu'au milieu des trompes. Les microbes nettement pathogènes envahissent celles-ci.

Il se produit du catharre tubaire, d'où obstruction de ce conduit. La caisse est transformée en une véritable cavité close et c'est dans ces conditions là que la virulence microbienne s'exalte tout particulièrement ?

Il est un fait qui est signalé dans la thèse de Calvet, et qui est particulièrement intéressant, pour montrer que le pneumocoque III est capable de devenir pathogène dès que se présente une condition favorable. Nous trouvons en effet, dans cette thèse, un cas signalé par Weber. Il s'agit d'un homme qui a reçu un traumatisme sur le crâne, qui produisit une fracture de la base du crâne, le malade mourut rapidement de méningite à pneumocoque III. L'autopsie mit en évidence une fracture du temporal, faisant communiquer la cavité buccale avec les méninges.

Un autre cas que nous trouvons également signalé, et tout aussi probant, est celui de Rube, également dans la thèse de Calvet. Un homme tombe la bouche ouverte sur une longue aiguille, qui lui perfore la paroi postérieure du pharynx et pénètre dans un disque intervertébral. Le malade meurt quelques jours après de méningite à pneumocoque III.

CARACTERES ANATOMO PATHOLOGIQUES DES LÉSIONS

Le point sur lequel il convient d'insister avant tout, c'est l'importance des lésions osseuses. Celles-ci sont particulièrement étendues, particulièrement diffuses, se produisant rapidement.

Sans doute au début, pourrait-on constater de simples phénomènes de congestion de la muqueuse qui est hyperémiée. Les cellules remplies non pas par du pus mais par de la sérosité. La muqueuse est œdématiée, épaissie, les vaisseaux sont dilatés, l'os est congestionné. Sans doute à cette période, pourrait-on voir survenir la guérison. Mais étant donné la nature même du microbe avec son pouvoir ostéo nécrosant, c'est là une éventualité exceptionnelle (un cas signalé par Lévy-Bruhl). En réalité, d'emblée on est en présence de phénomène d'ostéite. Cette ostéite s'étend rapidement vers la corticale externe, vers les cellules de la pointe, vers les cellules sous antrales profondes, au niveau de la zone jugo-digastrique de Mouret, au niveau des cellules postérieures et inférieures, au niveau des cel-

lules zigomatico-temporales, mais particulièrement dangereuse est l'ostéite vers les cellules profondes, point de départ des méningites.

Pour l'apparition de la mastoïdite, le caractère ostéo-nécrosant de ce microbe, est à lui seul amplement suffisant pour expliquer son apparition. Mais dans certains cas d'autres éléments peuvent apparaître. C'est la rétention du pus, parfois due à la fermeture d'un aditus rendu étroit, par une muqueuse très tuméfiée, parfois due à un barrage au niveau des orifices cellulaires, soit entro-cellulaires, soit inter-cellulaires partiels.

Mais la cause principale de la rétention est la paracentèse tardive ou encore une perforation insuffisante du tympan.

Ici également, il faut tenir compte du terrain dans le développement et l'extension des processus ostéitiques. Il est bien entendu qu'un débilité, un diabétique, constituera un terrain favorable au développement de l'ostéite.

Mais on ne saurait trop insister sur le fait que dans ces otites à mucosus, cette notion de rétention du pus et de terrain ne joue qu'un rôle tout à fait secondaire. Ce qui compte en pratique, et c'est ce qui fait toute la gravité de ces otites, c'est le caractère ostéo-nécrosant de cette affection.

On peut également tenir compte de la struc-

ture de la mastoïde, il est évident que là également, une apophyse pneumatique se laisse plus facilement infecter et plus difficilement drainer qu'une apophyse éburnée, mais ce n'est là qu'élément secondaire vis-à-vis du pouvoir ostéo nécrosant du pneumocoque III.

ASPECT CLINIQUE

Les otites à mucosus se rencontrent essentiellement chez le vieillard, chez l'adulte parfois, rarement chez les enfants. L'apparition d'une mastoïdite à mucosus a comme caractère essentiel, d'être tardive, insidieuse, sournoise, parfois même latente comme dans notre observation.

Il s'agit généralement d'un vieillard qui, à la suite d'une rhino-pharyngite souvent grippale a présenté une otite. Dans la plupart des cas, l'écoulement est muqueux, il est peu abondant. Si on pratique une paracentèse, le tympan apparaît souvent particulièrement épaissi, donnant issue à peu de pus. Souvent on est amené à répéter des paracentèses devant l'insuffisance de cet écoulement. Puis, progressivement, tout rentre dans l'ordre.

Ce n'est qu'au bout d'un mois, en général, parfois plus, parfois moins, qu'on est amené à revoir le malade. Les premiers signes d'une mastoïdite à pneumocoque III sont donc tardifs, plus tardifs qu'au cours d'une otite banale. Les signes non seu-

lement sont d'apparition tardive, ils sont également souvent frustes.

Il ne faut pas s'attendre en effet à voir un malade présentant une violente douleur rétro auriculaire, douleur pulsatile, augmentant la nuit, entraînant de l'insomnie. Point non plus de température élevée. Il ne faut pas non plus espérer rencontrer de signes physiques particulièrement probants, éversion en dehors du pavillon, infiltration des téguments, point douloureux mastoïdien, particulièrement net.

Le tableau clinique est tout à fait différent, le malade présente une certaine gêne, une certaine lourdeur rétro-auriculaire, une légère céphalée, parfois de l'insomnie. Le plus souvent, ces mastoïdites sont apyrétiques, 37°5, 38°, parfois même la température est absolument normale. Les signes physiques également sont discrets, il faut savoir se contenter d'une douleur mastoïdienne peu marquée. L'attention peut parfois être attirée par l'aspect muqueux de l'écoulement. Quant aux signes fournis par l'examen du conduit, il peut aider au diagnostic de mastoïdite, mais il n'a rien de spécifique. Mais surtout, ce qui peut frapper, c'est la discordance qui existe entre les signes fonctionnels et les signes physiques des plus discrets. Une température normale ou subnormale d'une part, d'autre

part, une profonde altération de l'état général. Le malade présente en effet de l'amaigrissement, de l'anorexie, un visage plombé.

Non opérée, *quelle sera l'évolution de cette affection ?*

L'évolution en est des plus lentes, mais des plus graves. Parfois une poussée thermique apparaît, mais tout peut rentrer dans l'ordre sous l'influence d'une paracentèse. Cette latence persiste jusqu'au moment où apparaît brusquement une complication redoutable, la méningite. Céphalée, vomissements, contractures, signes méningés. La méningite est la complication la plus fréquente. Sur les 8 cas de mastoïdite de Lemaître et Lévy-Bruhl, quatre moururent de méningite. Sur les 10 cas de Calvet, 2 moururent de méningite, 1 d'abcès extradural.

Signalons également comme éventualité, la possibilité de thrombo phlébite.

Opérées, les mastoïdites à mucosus sont encore d'un pronostic redoutable. Souvent la mastoïdectomie, l'évidement, ne mettent pas à l'abri d'une complication méningée. Une méningite peut survenir secondairement après une intervention même bien conduite.

En résumé, l'aspect clinique des otites à mucosus est caractérisé par sa survenue chez les gens

âgés, sa longue latence du début, 3 semaines, 1 mois après une otite par la pauvreté des signes fonctionnels par une température souvent normale. Les signes physiques sont des plus discrets. Parfois cependant l'attention peut être attirée par l'existence d'une douleur peu marquée, par l'aspect muqueux de l'écoulement, par l'aspect œdématié infiltré du tympan. Mais surtout ce qui frappe, c'est la discordance entre des signes fonctionnels et des signes physiques frustes et des signes généraux, particulièrement graves, venant témoigner d'une profonde atteinte de l'état général.

Dans ce tableau de mastoïdite souvent fruste, c'est parfois la méningite qui est le premier symptôme révélateur.

DIAGNOSTIC

Nous n'envisagerons ici, non pas du tout le diagnostic des mastoïdites proprement dites, mais uniquement le diagnostic étiologique.

Si on se trouve en présence d'une mastoïdite aiguë, succédant à une otite purulente récente, s'accompagnant d'un écoulement purulent abondant avec gros signes cliniques, c'est au streptocoque auquel il faut penser.

Par contre, si on est en présence d'une mastoïdite d'allure torpide, à symptomatologie fruste, avec écoulement peu abondant survenant chez un sujet âgé, s'accompagnant d'une profonde atteinte de l'état général c'est au pneumocoque III auquel il faut penser.

Bien entendu, c'est seulement l'examen bactériologique qui permet un diagnostic de certitude et de fixer un pronostic.

Le pronostic de cette affection est en effet redoutable. Cette gravité est due au pouvoir ostéo-nécrosant du pneumocoque III, à la méningite qui doit toujours être redoutée. Un autre élément de

gravité c'est la latence de cette affection qui fait qu'elle passe souvent inaperçue. Si cette affection est en effet reconnue précocement, une trépanation mastoïdienne, faite précocement et soigneusement, est capable de donner d'excellents résultats.

TRAITEMENT

Nous n'aurons pas en vue le traitement classique des otites et des mastoïdites. Nous voulons simplement insister sur l'importance d'une trépanation mastoïdienne particulièrement précoce. Cette opération doit être conduite avec prudence, à cause des grandes lésions osseuses. Il faut redouter la possibilité d'un effondrement spontané. Ici l'intervention doit être particulièrement large, il est nécessaire d'aller retrouver de l'os sain. Il est indispensable de mettre à nu les différents foyers envahis. Il faudra rechercher également les foyers aberrants. Enfin, certains auteurs allemands préconisent la trépanation mastoïdienne bilatérale, non pas prophylactiquement, mais parce qu'ils estiment du moins pour le nourrisson, que la maladie est bilatérale.

CONCLUSIONS

1) Le pneumocoque mucosus, se distingue nettement du streptocoque par l'aspect muqueux de ses cultures, par la présence d'une capsule, qu'on mettra facilement en évidence par l'épreuve à l'encre de Chine, de Hardouin, par sa solubilité dans la bile (phénomène de Neufeld), par son agglutination spécifique.

2) Ce pneumocoque III se distingue des autres pneumocoques par son agglutination propre, par sa constitution chimique (polysaccharide lévogyre), par sa virulence particulière pour le cobaye, par l'absence d'anti-corps spécifique.

3) Le pneumocoque III vit normalement en saprophyte de la cavité bucco pharyngée, il se rencontre fréquemment dans les affections de l'appareil respiratoire (pneumonie post grippale, pneumonie, pleurésie).

4) Il se rencontre fréquemment comme élément pathogène des mastoïdites. Les mastoïdites à mucosus présentent une allure bien spéciale par leur début tardif, leur évolution lente, sournoise,

très souvent apyrétique, à symptomatologie fonctionnelle et physique fruste.

L'extrême gravité de ces mastoïdites est due à la fréquence des complications et tout particulièrement de la méningite à la latence de cette affection, au caractère ostéo nécrosant des lésions.

Vu : *Le Doyen,*
G. ROUSSY.

Vu : *Le Président,*
L. TANON.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- AVERY et CULLEN. — Etude sur les enzymes au Pneumo. Journal of exp. med., 1923, p. 199.
- AVENY et HEIDELBERGER. — Constituant cellulaire au pneumo, Id., Sept. 1925.
- AVENY et MORGAN. — Id., p. 311.
- AVENY et NEIL. — Id., p. 347.
- BALLER. — Mastoïdite latente, Méningite. Arch. int. O.R.L., 1928.
- BORIN. — Thèse de Paris, Pharmacie, 1925. ..
- CHRISTIE. — B. I. Pasteur, 1933, p. 859.
- CALVET. — Thèse Toulouse, 1928.
- COTAU et CHAMBRUN. — 1930, p. 706, B. Inst. Pasteur, et 1931, p. 414, id.
- DUBAS. — Bul. Inst. Pasteur, 1933, p. 839.
- GREEN. — Bactériologie des Mastoïdites. Journal Bost. Soc. Médic., 1898, p. 96-98.
- LEGROUX. — Ectoplasme bactérien. La capsule. Annale Inst. Pasteur, 1925, p. 382.
- LEMAITRE et LÉVY-BRUHL. — Arch. Inst. Laryngo, 1925, p. 562.
- LEMAITRE, LÉVY-BRUHL et AUBIN. — Arch. Int. Laryngo., 1927.
- LEMAITRE et LÉVY-BRUHL. — Revue de Laryngologie.
- LÉVY-BRUHL. — Virulence pour le cobaye. Soc. Biologie, 1921.
— Sur le Pneumo III. Ann. Inst. Pasteur, 1927, p. 458.

- LÉVY-BRUHL et BONN. — Mise en évidence de la capsule. Soc. Biol., 1925, p. 1343.
- MOORE. — Action de loptochin. Journ. of Méd. exp. Sept. 1915.
- NETTER. — Méningite due au pneumocoque. Arch. Génér. de Médecine, 1887.
- NEUFELD et HANDEL. — Arch. aus dem Kaiser-Gesund, 1910.
- NEUMANN et RUTTEN. — Mucosus, otites. Ann. mal. oreilles, 1926, p. 1067.
- NICOLLE. — Antigènes et anticorps, 1910.
— Ann. Inst. Pasteur, 1907, p. 20.
- SACQUEPÉE. — Les types de pneumocoques, Soc. Biol., 15 Octobre 1921.
- SMEALL. — Bull. M. J., Avril 1931.
- STULL. — J. Biol. Chim., 1929.
- TRUCHE et COTTONI. — Ann. Inst. Pasteur, 1912, p. 311 ; 1912, p. 530 ; 1920, p. 26.
- WILLIAM et TILLET. — J. exp. Méd., Avril 1927.

